

ストレス反応に対する μ オピオイド神経伝達の機能的役割についての解析研究

著者	小松 浩
号	77
学位授与番号	2556
URL	http://hdl.handle.net/10097/45765

氏 名（本籍）	こまつひろし 小松 浩
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）
学 位 記 番 号	医 博 第 2 5 5 6 号
学位授与年月日	平 成 20 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻
学 位 論 文 題 目	ストレス反応に対する μ オピオイド神経伝達の機能的役割についての解析研究

（主 査）

論文審査委員	教授 曾 良 一 郎	教授 福 土	審
	教授 井 樋 慶 一		

論文内容要旨

背景

ストレスは精神疾患のみならず身体疾患の発病や症状増悪にかかわっているためストレス反応に関与する分子の機能を詳細に研究することはストレス誘発性疾患の病態解明や治療法の開発に結びつくと考えられる。オピオイド神経伝達の機能的役割については鎮痛、報酬との関連についての報告が先行研究で数多くなされてきたが、ストレス反応を制御していることを示唆する報告も少なくない。しかしストレス反応に対するオピオイド神経伝達の機能的役割については未だ十分には解明されていない。

目的

オピオイドの標的受容体は μ , δ , κ の3種類のサブタイプが存在することが知られている。 μ オピオイド受容体は脊髄後角の他に大脳皮質・線状体・海馬・青斑核・視床・視床下部・中脳など脳の多くの領域に発現していることが知られている。本研究では3つの受容体サブタイプのうち μ オピオイド受容体（以下 MOR）のストレス反応に対する機能的役割を明らかにするために、研究1として各種身体ストレス後の MOR 欠損マウスのストレス反応を検討し、研究2として心理社会的ストレス後の MOR 欠損マウスの行動および神経化学的变化を検討した。

方法

研究1：各種身体ストレス（拘束ストレス、寒冷ストレスおよび発熱ストレス（Lipopolysaccharide：LPS））負荷後の視床下部－下垂体－副腎皮質系（hypothalamic pituitary adrenal axis：HPA 系）の活性化におよぼす MOR の影響を検討するため MOR 欠損マウスと野性型マウスで比較検討した。また発熱ストレスおよび寒冷ストレスに関しては体温変化におよぼす MOR の影響を MOR 欠損マウスと野性型マウスで検討した。

研究2：心理社会的ストレスの一つである社会敗北ストレスによる嫌悪反応形成、体重変化、辺縁系の神経栄養因子（brain derived neurotrophic factor：BDNF）の発現量の変化、HPA 系の活性化におよぼす MOR の影響を評価するため MOR 欠損マウスと野性型マウスで検討した。

結果

研究1：各種身体的ストレス後の血漿コルチコステロン値（HPA 系の最終産物）に関しては、MOR 欠損マウスと野性型マウスでは有意な差はみられなかった。また発熱ストレス（LPS 投与）

後の体温変化に関しても野性型マウスおよび MOR 欠損マウスで有意な差はみられなかった。一方で寒冷ストレス後の体温変化に関しては、MOR 欠損マウスでは野性型マウスと比較して有意な低下をみとめた。

研究2：心理社会的ストレス後の社会的接触に対する嫌悪反応形成が MOR 欠損マウスでは減弱していた。また MOR 欠損マウスでは野性型マウスと比較して海馬の BDNF mRNA の発現量は有意に低く、ストレスによる海馬の BDNF mRNA の発現量減少効果が消失していた。一方で体重変化および血漿コルチコステロン値には有意な違いはみとめられなかった。

ま と め

本研究において寒冷ストレス後の体温変化に MOR が関与していることが示唆された。さらに心理社会的ストレス後の社会的接触に対する嫌悪反応形成および海馬の BDNF 遺伝子発現調節にも MOR が関与していることが示唆された。今後これらのメカニズムをさらに詳細に研究することで情動障害や海馬の BDNF 遺伝子発現減少が関与するストレス関連精神疾患や体温調節障害がみとめられる疾患における MOR の機能的役割の解明が期待できる。

審査結果の要旨

ストレスは精神疾患のみならず身体疾患の発病や症状増悪にかかわっているためストレス反応に関与する分子の機能を詳細に研究することはストレス誘発性疾患の病態解明や治療法の開発に結びつくと考えられる。オピオイド神経伝達の機能的役割については鎮痛、報酬との関連についての報告が先行研究で数多くなされてきたが、ストレス反応を制御していることを示唆する報告も少なくない。しかしストレス反応に対するオピオイド神経伝達の機能的役割については未だ十分には解明されていない。オピオイドの標的受容体は μ , δ , κ の3種類のサブタイプが存在することが知られている。 μ オピオイド受容体は脊髄後角の他に大脳皮質・線状体・海馬・青斑核・視床・視床下部・中脳など脳の多くの領域に発現していることが知られている。本研究では3つの受容体サブタイプのうち μ オピオイド受容体（以下 MOR）のストレス反応に対する機能的役割を明らかにするために、各種身体ストレス後の MOR 欠損マウスのストレス反応を検討し、さらに心理社会的ストレス後の MOR 欠損マウスの行動および神経化学的变化を検討した。各種身体ストレス（拘束ストレス、寒冷ストレスおよび発熱ストレス（Lipopolysaccharide : LPS））負荷後の視床下部・下垂体・副腎皮質系（hypothalamic pituitary adrenal axis : HPA 系）の活性化におよぼす MOR の影響を検討するため MOR 欠損マウスと野性型マウスで比較検討した。また発熱ストレスおよび寒冷ストレスに関しては体温変化におよぼす MOR の影響を MOR 欠損マウスと野性型マウスで検討した。研究 2 : 心理社会的ストレスの一つである社会敗北ストレスによる嫌悪反応形成、体重変化、辺縁系の神経栄養因子（brain derived neurotrophic factor : BDNF）の発現量の変化、HPA 系の活性化におよぼす MOR の影響を評価するため MOR 欠損マウスと野性型マウスで検討した。各種身体的ストレス後の血漿コルチコステロン値（HPA 系の最終産物）に関しては、MOR 欠損マウスと野性型マウスでは有意な差はみられなかった。また発熱ストレス（LPS 投与）後の体温変化に関しても野性型マウスおよび MOR 欠損マウスで有意な差はみられなかった。一方で寒冷ストレス後の体温変化に関しては、MOR 欠損マウスでは野性型マウスと比較して有意な低下をみとめた。心理社会的ストレス後の社会的接触に対する嫌悪反応形成が MOR 欠損マウスでは減弱していた。また MOR 欠損マウスでは野性型マウスと比較して海馬の BDNF mRNA の発現量は有意に低く、ストレスによる海馬の BDNF mRNA の発現量減少効果が消失していた。一方で体重変化および血漿コルチコステロン値には有意な違いはみとめられなかった。本研究において寒冷ストレス後の体温変化に MOR が関与していることが示唆された。さらに心理社会的ストレス後の社会的接触に対する嫌悪反応形成および海馬の BDNF 遺伝子発現調節にも MOR が関与していることが示唆された。今後これらのメカニズムをさらに詳細に研究することで情動障害や海馬の BDNF 遺伝子発現減少が関与するストレス関連精神疾患や体温調節障害がみとめられる疾患における MOR の機能的役割の解明が期待できる。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。